



19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

12 **Offenlegungsschrift**  
10 **DE 43 05 460 A 1**

51 Int. Cl.<sup>5</sup>:  
**A 61 K 37/48**  
A 61 K 7/48  
A 61 K 7/02

21 Aktenzeichen: P 43 05 460.9  
22 Anmeldetag: 23. 2. 93  
43 Offenlegungstag: 25. 8. 94

DE 43 05 460 A 1

71 Anmelder:  
Scheller, Albert, Dr., 83075 Bad Feilnbach, DE  
74 Vertreter:  
Koepe, G., Dipl.-Chem., Pat.-Anw., 81541 München

72 Erfinder:  
gleich Anmelder

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Pharmazeutische oder kosmetische, Enzyme umfassende Zubereitung, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung

57 Die Erfindung betrifft pharmazeutische oder kosmetische Zubereitungen, die ein oder mehrere Enzyme aus der Gruppe Proteinasen, Lysozyme, Elastasen, alpha-Lipasen und alpha-Amylase sowie gegebenenfalls pharmazeutische oder kosmetische annehmbare Träger und Hilfsstoffe umfaßt. Die Erfindung betrifft außerdem ein Verfahren zur Herstellung einer derartigen pharmazeutischen oder kosmetischen Zubereitung und deren Verwendung.

DE 43 05 460 A 1

Die Erfindung betrifft pharmazeutische oder kosmetische, Enzyme umfassende Zubereitungen, insbesondere pharmazeutische oder kosmetische Zubereitungen mit Enzymen, die in der Lage sind, den enzymatischen Abbau des Talgs in der Haut bei in der Haut bestehenden pH-Werten zu verhindern. Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung derartiger pharmazeutischer oder kosmetischer Zubereitungen. In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung die Verwendung derartiger pharmazeutischer Zubereitungen, beispielsweise bei der Behandlung von und der Vorbeugung gegen Acne vulgaris. Außerdem betrifft die Erfindung die Verwendung derartiger kosmetischer Zubereitungen bei der gegebenenfalls vorbeugenden Pflege der Haut.

Acne vulgaris ist eine in ihren Ursachen immer noch nicht bis ins letzte geklärte Erkrankung der Talgdrüsenreichen Hautbezirke (vornehmlich Gesicht, Nacken, Brust und Rücken), die vornehmlich in der Pubertät erstmalig auftritt und meist erst in der Mitte des dritten Lebensjahrzehnts zurückgeht.

In der medizinischen Forschung wurde für Acne vulgaris eine Vielzahl von Einflußfaktoren nachgewiesen, die aus Fig. 1 ersichtlich sind. So kann durch exogene Einflußfaktoren (Ruß, Staub, Hormone bzw. Arzneimittel) eine Hyperkeratose, d. h. eine Verdickung der Hornschicht der Haut, beispielsweise durch vermehrte Bildung von Hornzellen auftreten. Andererseits kann — ebenfalls durch exogene Einflußfaktoren verursacht — die Haut zu einer erhöhten Talgproduktion angeregt werden. Diese ist häufig durch einen Überschuß androgener Hormone, beispielsweise während der Pubertät, verursacht. Hyperkeratose wie erhöhte Talgproduktion im Inneren der Haut führen — mitunter auch synergistisch — zur Bildung sogenannter Talgpfropfe (Comedonen, auch "Mitesser" genannt). In der Haut bzw. auf der Haut vorhandene Mikroorganismen und von ihnen produzierte Enzym-Systeme (Esterasen, Lipasen) bauen die Triglyceride des Talgpfropfes in Glycerin und freie Fettsäuren ab. Diese führen zu einer starken Verschiebung des natürlichen Haut-pH-Wertes in den stark sauren Bereich, mitunter bis zum pH-Wert von 1. Derartige Mikroorganismen sind beispielsweise *Corynebacterium acnes* und *Staphylococcus albus* sowie lipophile Hefen der Gattung *Pityrosporum*. Die Bildung freier Fettsäuren führt zu sogenannten "sterilen Entzündungen".

Eine vergleichbare "Reaktionsfolge" läuft auch häufig bei Verstopfung der Talgdrüsenausgänge durch äußere Einflußfaktoren wie Staub und Ruß, aber auch kosmetische Präparate ab.

Wie sich aus Fig. 2 ergibt, wurde die herkömmliche Akne-Therapie im wesentlichen über drei Wege (1), (2) und (3) geleitet. Die meisten Akne-Therapeutika greifen im Bereich einer Inhibierung der erhöhten Talgproduktion und/oder eine Beseitigung der Hyperkeratose ein. Zur Inhibierung der erhöhten Talgproduktion wurden regelmäßig Schwefel, Resorcin, Hormone, Alkohole bzw. Vitamin A-Säure enthaltende Präparate verabreicht. Gegen Hyperkeratose wurden Schwefel, Resorcin, Salicylsäure, Vitamin A-Säure bzw. Thioxolon enthaltende Präparate verabreicht.

Alle Präparate sind mit zum Teil erheblichen Nebenwirkungen verbunden. So führt die Behandlung mit Schwefel häufig dazu, daß sich in noch stärkerem Umfang Comedonen (Mitesser) bilden. Darüber hinaus kann Schwefel — in höheren Dosen verabreicht — durch Resorption auch toxische Schäden hervorrufen.

Vitamin A-Säure enthaltende Präparate üben — abhängig von Dosis, Hautregion und individuellen Faktoren — ebenfalls toxische Nebenwirkungen aus. Darüber hinaus können auf der Haut Rötung, Schuppung und Brennen auftreten. Vitamin A-Säure ist auch mit einer Vielzahl anderer Mittel bzw. Medikamente unverträglich. Außerdem wird die Empfindlichkeit der Haut gegen Sonnenlicht gesteigert.

Auch die Behandlung mit Hormonen — im vorliegenden Fall überwiegend östrogene Hormone — zur Therapie von Acne vulgaris führt zu Nebenwirkungen, die in erster Linie in der unerwünschten Einwirkung der Östrogen-Hormone auf den Gesamt-Hormonhaushalt liegen. Auch die Hormonbehandlung führte zu weitergehenden Nebenwirkungen.

Die äußerliche Behandlung der Haut mit Antibiotika sowie lokalen Desinfektionsmitteln führt in erster Linie zu einer Beseitigung bzw. Inhibierung der Aktivität der Mikroorganismen auf der Haut bzw. in der Haut, die den Abbau der Triglyceride zu freien Fettsäuren und Glycerin induzieren. Nachteil der — bei der Acne vulgaris-Behandlung erforderlichen — häufigen Behandlung der Haut mit Desinfektionsmitteln ist jedoch, daß die natürliche Besiedlung der Haut mit Mikroorganismen unselektiv zerstört und damit eine wichtige Schutzfunktion der Mikroorganismen für den Schutz vor Erkrankungen der Haut preisgegeben wird.

Es war daher eine Aufgabe der Erfindung, eine pharmazeutische Zubereitung zur Verfügung zu stellen, die zur Behandlung von Acne vulgaris oder sogar zur Vorbeugung gegen Acne vulgaris geeignet ist, ohne daß die oben genannten Nebenwirkungen auftreten. Insbesondere sollte verhindert werden, daß der pharmakologische Wirkungsmechanismus in der Beeinflussung nur eines der vielen für die Auslösung von Acne vulgaris entscheidenden Faktoren besteht.

Eine weitere Aufgabe der Erfindung war, eine pharmazeutische Zubereitung zur Verfügung zu stellen, die der Schwere des Krankheitsbildes "Acne vulgaris" angepaßt werden kann und gleichzeitig mehrere die Krankheit auslösende Faktoren angreift.

Eine weitere Aufgabe der Erfindung war, eine pharmazeutische Zubereitung bereitzustellen, die die Ursachen von Acne vulgaris auf möglichst breiter Ebene bekämpft, ohne an den beteiligten Hautpartien oder im Gesamtorganismus zu Nebenwirkungen zu führen.

Eine weitere Aufgabe der Erfindung war, eine kosmetische Zubereitung zur Verfügung zu stellen, die hautfreundlich und hautpflegend aufgebaut ist und nicht zu Reaktionen der Haut führt, die in einem Reaktionsmechanismus zur Entstehung von Acne münden.

Eine weitere Aufgabe der Erfindung war, ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen oder kosmetischen Zubereitung bereitzustellen, bei dem die beteiligten Komponenten entweder im industriellen Maßstab für die Applikation fertig vorbereitet oder für die Vorbereitung durch den Anwender bereitgestellt werden können.

Überraschend wurde gefunden, daß eine pharmazeutische oder kosmetische Zubereitung gemäß der Erfindung sowohl zur nahezu nebenwirkungslosen Behandlung von Acne vulgaris als auch zur Vorbeugung gegen Acne vulgaris ohne Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen geeignet ist.

Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische oder kosmetische Zubereitung, die ein oder mehrere im pH-Wert-Bereich zwischen 4,0 und 8,5 wirkende(s) Enzym(e) aus der Gruppe Proteinasen, Lysozyme, Elasta-

sen,  $\alpha$ -Lipasen und  $\alpha$ -Amylase sowie gegebenenfalls pharmazeutisch annehmbare Träger und Hilfsstoffe umfaßt.

Die Erfindung betrifft in einem weiteren Aspekt ein Verfahren zur Herstellung einer derartigen pharmazeutischen oder kosmetischen Zubereitung, worin man gegebenenfalls in einer Mehrzahl von Behältnissen bereitgestellte(s) Enzym(e) und gegebenenfalls pharmazeutisch oder kosmetisch annehmbare Zusatzstoffe, Träger und/oder Hilfsstoffe und gegebenenfalls ein für die gewünschte Applikationsform geeignetes pharmazeutisch oder kosmetisch annehmbares Lösemittel miteinander innig unter Bereitstellung der anwendungsfertigen Zubereitung vermischt.

Die Erfindung betrifft in einem weiteren Aspekt auch die Verwendung einer derartigen pharmazeutischen Zubereitung zur Behandlung von und/oder zur Vorbeugung gegen Acne vulgaris.

Die Erfindung betrifft in einem weiteren Aspekt auch die Verwendung einer kosmetischen Zubereitung zur Pflege und Reinigung der Haut und/oder dekorativen Auftragung auf die Haut.

Die erfindungsgemäße pharmazeutische oder kosmetische Zubereitung umfaßt ein oder mehrere im pH-Wert-Bereich zwischen 4,0 und 8,5 wirkende(s) Enzym(e) aus der Gruppe Proteinasen, Lysozyme, Elastasen,  $\alpha$ -Lipasen und  $\alpha$ -Amylase sowie gegebenenfalls pharmazeutisch oder kosmetisch annehmbare Träger und Hilfsstoffe. Der angegebene pH-Wert-Bereich für das Wirkungsspektrum des/der erfindungsgemäß in der pharmazeutischen oder kosmetischen Zubereitung verwendete(n) Enzym(e) umfaßt den natürlichen und den bei Vorhandensein von Acne vulgaris gegebenenfalls veränderten pH-Wert-Bereich der beteiligten Hautpartien. In einer bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen pharmazeutischen oder kosmetischen Zubereitung ist das Enzym bzw. sind die Enzyme, die der Enzym-Unterklasse "Proteinase" zugehörig sind, gewählt unter Trypsin, Chymotrypsin, Bromelain, Papain und Ficin. Besonders bevorzugt sind die Proteinase Bromelain und Papain.

Das Enzym bzw. die Enzyme aus der Klasse der Proteinase kann bzw. können allein verwendet werden, um gegen Acne vulgaris wirksame pharmazeutische oder kosmetische Zubereitungen gemäß der Erfindung bereitzustellen. Es ist jedoch auch möglich, mehrere Proteinase der genannten Gruppe miteinander oder auch zusammen mit anderen Enzymen zu verwenden.

In einer weiteren, ebenfalls bevorzugten Ausführungsform umfaßt die pharmazeutische oder kosmetische Zubereitung gemäß der Erfindung als Lysozyme, also die Zellwände von Mikroorganismen auflösende Enzyme, Muramidase, die im engeren Sinne unter dem Namen "Lysozym" bekannt ist (EC 3.2.1.17). Auch diese kann allein oder zusammen mit anderen Enzymen verwendet werden. Bevorzugt ist eine Verwendung zusammen mit Proteinase, wie beispielsweise mit Trypsin, Chymotrypsin, Bromelain, Papain und Ficin. Besonders bevorzugt ist eine pharmazeutische oder kosmetische Zubereitung, die eine Enzymkombination aus Bromelain, Papain und Lysozym umfaßt.

In einer weiteren, ebenfalls bevorzugten Ausführungsform umfaßt die pharmazeutische oder kosmetische Zubereitung als enzymatisch wirksamen Bestandteil Pankreatin. Pankreatin enthält üblicherweise ein Gemisch aus sämtlichen Verdauungsenzymen des Pankreas, vornehmlich Proteinase wie Trypsin und Chymotrypsin, Elastasen, Lipasen,  $\alpha$ -Amylase und gege-

benenfalls auch Ribonuclease. Pankreatin kann in der pharmazeutischen oder kosmetischen Zubereitung gemäß der Erfindung entweder allein oder zusammen mit anderen Enzymen verwendet werden. Besonders bevorzugt sind pharmazeutische oder kosmetische Zubereitungen, die neben Pankreatin auch eines oder mehrere der Enzyme Bromelain, Papain und Lysozym umfassen.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform umfaßt die pharmazeutische oder kosmetische Zubereitung gemäß der Erfindung zusätzlich zu den genannten Enzymen einen Komplexbildner. Komplexbildner sind von Vorteil, da sie Metallionen, insbesondere Calciumionen, in Form von sogenannten Chelaten komplexieren, die damit für den bakteriellen Stoffwechsel nicht mehr zur Verfügung stehen. Grundsätzlich sind alle pharmazeutisch annehmbaren Komplexbildner für die erfindungsgemäßen Zwecke geeignet. Besonders bevorzugt sind pharmazeutische oder kosmetische Zubereitungen, in denen als Komplexbildner Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) und ihre komplexbildend wirkenden Salze, Citronensäure und ihre komplexbildend wirkenden Salze, Ascorbinsäure und ihre komplexbildend wirkenden Salze, Nitrilotriessigsäure (NTA) und ihre komplexbildend wirkenden Salze und möglicherweise Kombinationen mehrerer derartiger Verbindungen enthalten sind. Als Salze sind vornehmlich in der natürlichen Anwendungsumgebung lösliche Salze, insbesondere Alkalimetallsalze, ganz besonders bevorzugt Natriumsalze, zu nennen.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform können die pharmazeutischen oder kosmetischen Zubereitungen gemäß der Erfindung zusätzlich auch einen oder mehrere pharmazeutisch oder kosmetisch annehmbare Zusatzstoffe umfassen. Diese dienen besonderen Anwendungszwecken, Zwecken der Bereitstellung bestimmter Formulierungen oder auch ästhetischen Zwecken.

Pharmazeutisch oder kosmetisch annehmbare Zusatzstoffe können beispielsweise Puffer zur Einstellung bzw. Abpufferung eines bestimmten pH-Wertes der pharmazeutischen oder kosmetischen Zubereitung sein. Als solche sind beispielsweise sogenannter "Tris-Puffer" (Tris(hydroxymethyl)-aminomethan) zu nennen. Es sind jedoch genauso gut andere pharmazeutisch oder kosmetisch annehmbare Puffersubstanzen verwendbar.

Für bestimmte Anwendungszwecke können auch Emulgatoren, Stabilisatoren und Konservierungsmittel zugegen sein. Derartige Substanzen sind als solche aus dem Stand der Technik bekannt. Selbstverständlich können nur solche Zusatzstoffe verwendet werden, die mit den anderen Komponenten der erfindungsgemäßen pharmazeutischen oder kosmetischen Zubereitung sowie mit der Haut verträglich sind.

Darüber hinaus kann in einer weiteren bevorzugten Ausführungsform die pharmazeutische oder kosmetische Zubereitung auch auf die Verabreichungsform abgestimmte Träger und Hilfsstoffe umfassen. Dies können beispielsweise Duft- und Aromastoffe sein, die den anwendungsfertigen pharmazeutischen oder kosmetischen Zubereitungen einen für den Anwender angenehmen Duft verleihen. Selbstverständlich können auch auf die gewünschte Verwendungs- bzw. Verabreichungsform abgestimmte Gelbildner, Salben, Grundlagen, Puderträger, Spray- bzw. Aerosol-Träger oder flüssige Lösungen bzw. Trägermittel für Lösungen und Lotionen zugegen sein. Genauso ist es möglich, daß kosmetische Zubereitungen für kosmetische Zwecke geeignete Hilfsstoffe umfassen, beispielsweise Feuchtespender, die hauptpfle-

gende oder reinigende Substanzen oder für dekorative kosmetische Zwecke bestimmte oder geeignete Hilfsstoffe; z. B. Farbpigmente. Für alle genannten Substanzen gilt, daß sie nicht nur mit den anderen Komponenten — auch auf lange Sicht — verträglich sein müssen, sondern auch auf die gewünschte Anwendungsform abgestimmt sein müssen, insbesondere hautverträglich sein müssen. Darüber hinaus kann eine pharmazeutische oder kosmetische Zubereitung gemäß der vorliegenden Erfindung in einer weiteren bevorzugten Ausführungsform auch allgemein für derartige Zubereitungen übliche weitere Stoffe enthalten, wie sie der mit der Compoundierung, anwendungsfertigen Herrichtung und Anwendung vertraute Fachmann aus dem Stand der Technik kennt. Auch für diese Zusatzstoffe gilt, daß sie mit den anderen Komponenten, insbesondere mit den im pH-Bereich zwischen 4,0 und 8,5 wirkenden Enzymen, verträglich sein müssen und darüber hinaus keine Unverträglichkeit mit dem Anwendungsgebiet der pharmazeutischen oder kosmetischen Zubereitung aufweisen dürfen, also insbesondere keine Unverträglichkeit mit der menschlichen Haut.

Erfindungsgemäße pharmazeutische oder kosmetische Zubereitungen enthalten in einer weiteren bevorzugten Ausführungsform eine Menge eines oder mehrerer Enzyme im Bereich von 0,1 bis 33,3 Gew.-%, eine Menge eines oder mehrerer Komplexbildner — sofern vorhanden — im Bereich von 0 bis 4 Gew.-% und zum Rest pharmazeutisch oder kosmetisch annehmbare Zusatzstoffe, Träger und/oder Hilfsstoffe, insbesondere solche Zusatzstoffe, Träger und/oder Hilfsstoffe, wie sie oben im einzelnen angegeben wurden. Kosmetische Zubereitungen enthalten regelmäßig geringere Mengen der genannten Enzyme und Komplexbildner als pharmazeutische Zubereitungen.

Pharmazeutische oder kosmetische Zubereitungen gemäß der Erfindung werden mit den oben angegebenen Komponenten vorzugsweise in Form einer Creme, einer Emulsion, einer Salbe, eines Gels, einer Lösung, einer Lotion, eines Puders, eines Sprays oder eines Aerosols bereitgestellt. Alle genannten Zubereitungsformen stellen äußerlich anwendbare Zubereitungsformen dar. Dies hat den Vorteil, daß sie gezielt auf die Stelle aufgebracht werden können, die von Acne vulgaris befallen ist. Besonders für kosmetische Zubereitungen gemäß der Erfindung sind Cremes, Emulsionen, Salben, Gele, Lösungen, Lotionen und Puder bevorzugte Zubereitungsformen.

Ohne an eine konkrete Theorie gebunden zu sein, geht man davon aus, daß die erfindungsgemäß in den pharmazeutischen Zubereitungen vorhandenen Wirkstoffe gezielt die Acne vulgaris auslösenden Faktoren gemäß Weg (2) und (3) in Fig. 2 angreifen. So lockern Papain und Bromelain die dicke, überflüssige Hornhaut auf und lösen sie (Keratolyse). Sie schwächen darüber hinaus die Wirkung der Talg lösenden Enzymgruppen der Esterasen und Lipasen ab und wirken lytisch auf die Proteine von Pilzen und Bakterien, bis deren Zellwand angedaut oder zerstört ist (bakterizide bzw. bakterio-statische Wirkung). Die angedauten Proteinbruchstücke wirken darüber hinaus — wie überraschend gefunden wurde — emulgierend und unterstützen damit die Reinigungs- und Heilwirkung der erfindungsgemäßen Zubereitungen.

Lysozym ist eine beim Menschen physiologisch vorkommende Muramidase, die bakterio-statisch und bakterizid wirkt. Lysozym findet sich in der Tränenflüssigkeit, der Nasen- und Darmschleimhaut sowie in Bakte-

riophagen und polymorphkernigen Leukozyten. Pharmakologisch wird Lysozym auch in Halstabletten oder Augentropfen bzw. -salben verwendet. Es zerstört das Zellwand-Material (Murein) der auf der Haut sowie in den Ausführungsgängen der Talg- und Schweißdrüsen angesiedelten Bakterien.

Die Komplexbildner wie beispielsweise EDTA wirken auch als pH-Puffer. Zusätzlich aktivieren und verstärken sie die Wirkung der Enzyme und verhindern das Wachstum von Pilzen und Bakterien bzw. verstärken deren Lyse, weil sie die für das Wachstum der Bakterien benötigten Calciumionen, Natriumionen und Aluminiumionen in Form von Komplexen binden.

Es versteht sich, daß die pharmazeutischen oder kosmetischen Zubereitungen gemäß der Erfindung dann, wenn sie nicht in fester Form (beispielsweise als Puder) vorliegen, auf im wesentlichen wäßriger Basis formuliert sind. Folglich sind bei Zubereitungsformen wie Cremes, Emulsionen, Salben, Gelen, Lösungen, Lotionen, Sprays oder Aerosolen wäßrige Zubereitungen bevorzugt. Selbstverständlich ist es auch möglich, andere, mit den Enzymen verträgliche Lösungsmittel zu verwenden, sofern sie hautverträglich sind. Als Beispiele sind Mischung von Wasser mit physiologisch annehmbaren Alkoholen oder auch Alkohole allein zu nennen.

Erfindungsgemäß werden die pharmazeutischen oder kosmetischen Zubereitungen dadurch hergestellt, daß man das Enzym bzw. die Enzyme und gegebenenfalls pharmazeutisch oder kosmetisch annehmbare Zusatzstoffe, Träger und/oder Hilfsstoffe und gegebenenfalls ein für die gewünschte Applikationsform geeignetes pharmazeutisch annehmbares Lösemittel innig miteinander mischt. Dabei wird regelmäßig eine für die Anwendung fertige Zubereitung bereitgestellt.

In einer bevorzugten Ausführungsform kann das erfindungsgemäße Verfahren darin bestehen, daß man die für die jeweilige pharmazeutische Zubereitung gewünschten Komponenten im industriellen Maßstab miteinander vermischt und die anwendungsfertige Mischung in für die Verabreichung bzw. Entnahme zur Verabreichung durch den Anwender geeignete Abgabebelähnisse einfüllt. Dies können beispielsweise Flaschen, Tuben, Sprühdosen, Stäuber usw. sein. Die im Einzelfall verwendeten Abgabebelähnisse richten sich selbstverständlich nach der Verabreichungsform.

Alternativ dazu entspricht es einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung, daß man die Komponenten in eine Mehrzahl von für die Entnahme zur Verabreichung geeignete Behältnisse einfüllt und die getrennt bereitgestellten Komponenten — als Anwender — unmittelbar vor der Verabreichung, beispielsweise unmittelbar vor der topischen Applikation, unter Bereitstellung der anwendungsfertigen Zubereitung vermischt.

Die letztgenannte, bevorzugte Ausführungsform kann beispielsweise darin bestehen, daß in geeigneten Behältnissen, beispielsweise in Beuteln, in getrennten Kompartimenten in einer Kammer das Enzym bzw. die Kombination von Enzymen zusammen mit geeigneten Zusatzstoffen bereitgestellt wird, beispielsweise mit einem oder mehreren Komplexbidnern, einem oder mehreren Aroma- oder Duftstoffen und/oder einem oder mehreren Emulgatoren, während in dem anderen Kompartiment Reinst-Wasser bereitgestellt wird. Der Anwender vermischt die Inhalte beider Kompartimente ("Doppelkammerbeutel") miteinander und appliziert die so zubereitete pharmazeutische oder kosmetische Zubereitung auf die befallenen Hautstellen.

In gleicher Weise ist es möglich, daß man pharmazeutische Zubereitungen unterschiedlicher Zusammensetzung bereitstellt, um den unterschiedlichen pharmakologischen Erfordernissen zu Beginn der Behandlung und nach ersten Behandlungserfolgen Rechnung zu tragen. So kann es beispielsweise von Vorteil sein, anfangs eine mehrere Enzyme in Kombination miteinander enthaltende pharmazeutische Zubereitung, gegebenenfalls mit sonstigen, oben genannten Zusatzstoffen, Trägern und/oder Hilfsstoffen, bereitzustellen, während man für die Fortsetzung der Behandlung pharmazeutische Zubereitungen gemäß der Erfindung bereitstellt, die nur noch ein Enzym oder gegebenenfalls auch eine andere Kombination von Enzymen enthalten als die für die Erstbehandlung vorgesehene pharmazeutische Zubereitung. In vorteilhafter Weise kann hierdurch konkreten Behandlungserfordernissen in Abhängigkeit von dem individuellen Krankheitsbild Rechnung getragen werden.

Kosmetische Zubereitungen können darüber hinaus in einer bevorzugten Ausführungsform in unterschiedlichen Zusammensetzungen bereitgestellt werden, die beispielsweise unterschiedlichen Hautgegebenheiten (z. B. trockene oder fette Haut), unterschiedlichen Hauttypen (z. B. robuste oder empfindliche Haut) oder unterschiedlichen Anwendungszwecken (z. B. Feuchtigkeitscreme, Nährcreme, Nachtcreme, Tagescreme) Rechnung tragen. Selbstverständlich müssen die Komponenten derartiger Zubereitungen — auch langfristig — mit den Enzymen und gegebenenfalls Komplexbildnern, sowie den anderen Komponenten, aber auch mit der menschlichen Haut verträglich sein.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen werden — gegebenenfalls auch in unterschiedlicher Zusammensetzung — entweder zur Behandlung von akuter Acne vulgaris und Hautunreinheiten sowie Hyperkeratosen verwendet oder können auch herangezogen werden, um gegen Acne vulgaris und Hautunreinheiten sowie Hyperkeratosen vorzubeugen bzw. die Haut entsprechend zu konditionieren.

In gleicher Weise sind die erfindungsgemäßen Zubereitungen auch für andere Zwecke verwendbar, beispielsweise für eine bakteriostatische bzw. bakterizide Behandlung der Hautoberfläche, wenn diese aus bestimmten Gründen indiziert sein sollte.

Kosmetische Zubereitungen gemäß der Erfindung können zur Pflege der Haut, zur Reinigung der Haut oder zum Feuchthalten der Haut verwendet werden. Ein weiterer Verwendungsbereich der erfindungsgemäßen kosmetischen Zubereitungen liegt im Bereich der sogenannten dekorativen Kosmetik: Erfindungsgemäße Zubereitungen können auch zur dekorativen Auftragung auf die Haut, beispielsweise als Puder oder Rouge, verwendet werden.

Die Erfindung wird nachfolgend unter Bezugnahme auf die Beispiele näher erläutert.

#### Beispiel 1

Die bakterizide bzw. bakteriostatische Wirkung von pharmazeutischen Zubereitungen gemäß der Erfindung wurde wie folgt untersucht: Im Handel erhältliche Nährböden (Agar, Blutagar) wurden in üblichen Schalen bereitgestellt. Die gesamte Nährbodenoberfläche wurde mit Bakterien der folgenden Stämme bestrichen:

- Staphylococcus aureus,
- Staphylococcus epidermidis,
- Escherichia coli,

- Bacillus subtilis, und
- Klebsiella.

In die Nährböden wurden jeweils zwei Löcher gestanzt. In eines der Löcher wurde eine pharmazeutische Zubereitung aus 1 mg Lysozym und 1 Tropfen Aqua destillata gefüllt. In das zweite Loch wurde eine pharmazeutische Zubereitung aus 1 mg Lysozym, 1 mg EDTA und 1 Tropfen Aqua destillata gefüllt.

Die Nährböden wurden 24 Stunden bei 37° C inkubiert.

Es zeigte sich in allen Fällen, daß sich um das ausgestanzte Loch, in das die aus Lysozym, EDTA und Wasser bestehende Zubereitung gefüllt worden war, ein deutlich größerer bakterienfreier Hof gebildet hatte als um das Loch, in das nur eine Zubereitung aus Lysozym und Wasser gefüllt worden war.

#### Vergleichsbeispiel 1

Ein Beispiel 1 entsprechender Versuchsaufbau, jedoch mit nur einem Loch, in das destilliertes Wasser gefüllt worden war, wurde bereitgestellt. Um das ausgestanzte Loch zeigte sich kein von Bakterien freier Hof im Agar.

#### Beispiel 2

Der Versuchsaufbau entsprach im wesentlichen dem Versuchsaufbau gemäß Beispiel 1. Es wurden jedoch nur Agar-Nährböden verwendet. Der eingesetzte Bakterienstamm war Staphylococcus epidermidis.

Die verwendeten Mengen der getesteten Enzyme waren in allen Fällen 1 mg.

In die ausgestanzten Löcher wurden folgende pharmazeutischen Zubereitungen gemäß der Erfindung eingefüllt:

(a) Lysozym + Aqua dest. und Lysozym + EDTA + Aqua dest.

Die jeweils gebildeten Höfe standen in einem Flächenverhältnis von 1 : 2.

(b) Papain + EDTA + Aqua dest. und Papain + Lysozym + EDTA + Aqua dest.

Die gebildeten bakterienfreien Höfe standen in einem Flächenverhältnis von 1 : 3.

(c) Bromelain + EDTA + Aqua dest. und Bromelain + Lysozym + EDTA + Aqua dest.

Die gebildeten bakterienfreien Höfe standen in einem Flächenverhältnis von 1 : 3.

(d) Papain + Bromelain + EDTA + Aqua dest. und Papain + Bromelain + Lysozym + EDTA + Aqua dest.

Die gebildeten bakterienfreien Höfe standen in einem Flächenverhältnis von 2 : 3.

#### Vergleichsbeispiel 2

Es wurde eine Schale mit 2 Löchern gemäß dem Versuchsaufbau der Beispiele 1 und 2 verwendet. In eines der Löcher wurde nur Aqua dest. gefüllt. In das andere Loch wurde eine wäßrige EDTA-Lösung gefüllt. Um das erstgenannte Loch hatte sich nach der Inkubation kein bakterienfreier Hof gebildet. Um das zweitgenannte Loch hatte sich ein extrem schmaler, von dem ersten Loch kaum unterscheidbarer bakterienfreier Hof gebildet.

1. Pharmazeutische oder kosmetische Zubereitung, die ein oder mehrere im pH-Wert-Bereich zwischen 4,0 und 8,5 wirkende(s) Enzym(e) aus der Gruppe Proteinasen, Lysozyme, Elastasen,  $\alpha$ -Lipasen und  $\alpha$ -Amylase sowie gegebenenfalls pharmazeutisch oder kosmetisch annehmbare Träger und Hilfsstoffe umfaßt.
2. Zubereitung nach Anspruch 1, worin das Enzym/ die Enzyme aus der Gruppe der Proteinase(n) gewählt ist/sind unter Trypsin Chymotrypsin, Bromelain, Papain und Ficin.
3. Zubereitung nach Anspruch 2, worin das Enzym/ die Enzyme aus der Gruppe der Proteinase(n) gewählt ist/sind unter Bromelain und Papain.
4. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin Lysozyme die Zellwände von Mikroorganismen auflösende Enzyme, bevorzugt Muramidase ("Lysozym"), umfassen.
5. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, die Pankreatin als enzymatisch wirksamen Bestandteil umfaßt.
6. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, die zusätzlich einen Komplexbildner umfaßt.
7. Zubereitung nach Anspruch 6, worin der Komplexbildner gewählt ist unter Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) und ihren komplexbildend wirksamen Salzen, Citronensäure und ihren komplexbildend wirksamen Salzen, Ascorbinsäure und ihren komplexbildend wirksamen Salzen, Nitrilotriessigsäure (NTA) und ihren komplexbildend wirksamen Salzen und Kombinationen mehrerer derartiger Verbindungen.
8. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, die zusätzlich einen oder mehrere pharmazeutisch oder kosmetisch annehmbare Zusatzstoffe aus der Gruppe pH-Puffer, Emulgatoren, Stabilisatoren, Konservierungsmittel und auf die Verabreichungs- oder Anwendungsform abgestimmte Träger und Hilfsstoffe umfassen.
9. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, die
  - 0,1 bis 33,3 Gew.-% eines oder mehrerer Enzyme;
  - 0 bis 4 Gew.-% eines oder mehrerer Komplexbildner;
  - und zum Rest pharmazeutisch oder kosmetisch annehmbare Zusatzstoffe, Träger und/oder Hilfsstoffe umfaßt.
10. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, die eine Enzymkombination aus Bromelain, Papain und Lysozym umfaßt.
11. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 in Form einer Creme, einer Emulsion, einer Salbe, eines Gels, einer Lösung, einer Lotion, eines Puders, eines Sprays oder eines Aerosols.
12. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen oder kosmetischen Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11, worin man gegebenenfalls in einer Mehrzahl von Behältnissen bereitgestellte(s) Enzym(e) und gegebenenfalls pharmazeutisch oder kosmetisch annehmbare Zusatzstoffe, Träger und/oder Hilfsstoffe und gegebenenfalls ein für die gewünschte Applikationsform geeignetes pharmazeutisch oder kosmetisch an-

nehmbares Lösemittel miteinander innig unter Bereitstellung der anwendungsfertigen Zubereitung vermischt.

13. Verfahren nach Anspruch 12, worin man die Komponenten in industriellem Maßstab vermischt und in für die Verabreichung bzw. Entnahme zur Verabreichung geeignete Abgabe-Behältnisse einfüllt.

14. Verfahren nach Anspruch 12, worin man die Komponenten in für die Entnahme zur Verabreichung geeignete Behältnisse einfüllt und die getrennt bereitgestellten Komponenten unmittelbar vor der Verabreichung unter Bereitstellung der anwendungsfertigen Zubereitung vermischt.

15. Verwendung einer Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11 zur Behandlung von Acne vulgaris.

16. Verwendung einer Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11 zur Vorbeugung gegen Acne vulgaris.

17. Verwendung einer Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11 zur Pflege der Haut.

18. Verwendung einer Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11 zur Reinigung der Haut.

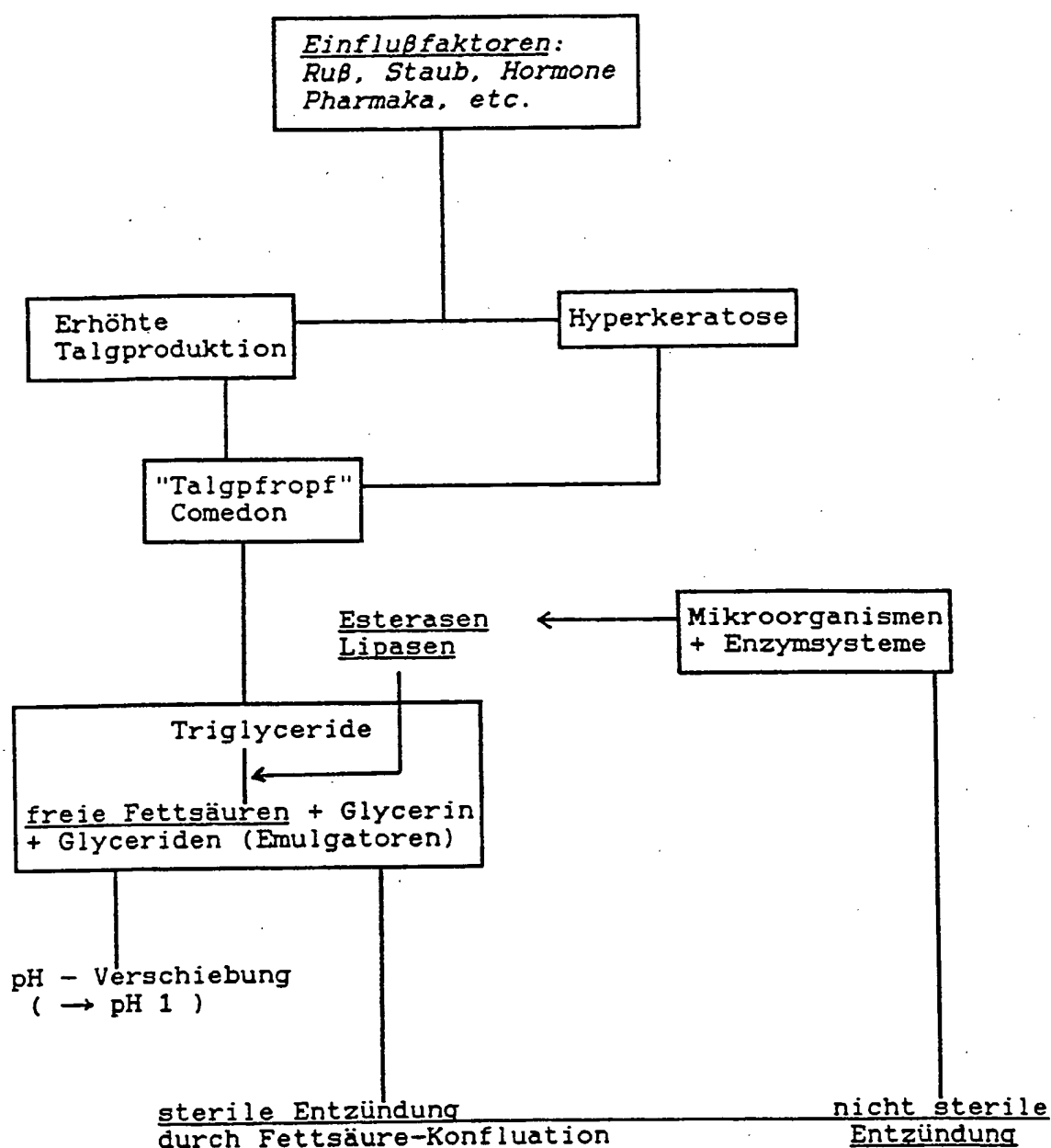
19. Verwendung einer Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11 zur dekorativen Auftragung auf die Haut.

---

Hierzu 2 Seite(n) Zeichnungen

---

F i g u r 1



F i g u r 2

